

нитрозогемоглобина (важного модулятора тонуса сосудов на уровне микроциркуляции [Stamler J.S. et. al., 1997]), растет величина р50.

Результаты выполненных нами исследований свидетельствуют о том, что эндотелий может участвовать в формировании кислородтранспортной функции крови у крыс при окислительном стрессе, которая не только обеспечивает в различных ситуациях как антиоксидантные, так и прооксидантные эффекты, но и находится в неоднозначных сложных отношениях с L-аргинин-NO системой. Кислородсвязывающие свойства крови влияют на активность данной системы, и в тоже время она влияет на функциональные свойства гемоглобина, его сродство к кислороду.

Данная работа выполнена частично благодаря поддержке Фонда фундаментальных исследований РБ (№ Б99-055).

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Зинчук, В.В., Борисюк М.В. // Успехи физиологических наук. - 1999. - Т.30; №3. - С.38-48.
2. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. - М.: Наука, 1997.
3. Stamler J.S., Jia L., Eu J.P. et al. // Science. - 1997. - Vol. 276. - P.2034-2766.
4. Wink D.A., Cook J.A., Pacelli R. et al. // Toxicology Letters. - 1995. - Vol. 82/83. - P. 221 - 226.
5. Zinchuk V.V. // J. Physiol. Biochem. - 1999. - Vol. 55., №4. - P.301-308.

## ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В ПОСТРАДИАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Лукша Л.С.

*Институт радиобиологии НАН Беларуси, Минск*

### **Введение**

Сравнительно недавно обнаруженные свойства и функции эндотелиального слоя изменили представления о повреждении эндотелиальных клеток, в том числе и после облучения, как о лизисе, слушивании и эрозии тканевых элементов. Стало очевидным, что менее выраженной степенью повреждения являются функциональные изменения – изменения выделения, поглощения и метаболизма различных веществ эндотелием. Очевидно, что такого рода повреждения могут возникать при различного рода воздействиях, когда не удастся зарегистрировать существенных морфологических изменений.

Исходя из представлений о критической роли повреждений сосудистой системы в облученном организме и в связи с тем, что эндотелий является наиболее радиочувствительным элементом сосудистой стенки, а также в свете данных о непосредственном участии эндотелиоцитов в регуляции тонуса сосудов за счет высвобождения вазоактивных медиаторов, была поставлена цель – установить роль эндотелия в регуляции биомеханической функции артериальных сосудов при действии физиологически активных веществ в различные сроки после воздействия на организм острого или пролонгированного  $\gamma$ -облучения в разных дозах.

### **Материалы и методы исследований**

Шестимесечных белых крыс-самок (200-250 г) подвергали пролонгированному  $\gamma$ -облучению на установке ГАММАРИД-192/120, в которой источником  $\gamma$ -лучей является  $^{137}\text{Cs}$ . Создавалась доза облучения в 1,0 Гр при мощности дозы  $2,8 \times 10^{-7}$  Гр/с. Для формирования данной дозы крыс облучали в течение 41,7 суток. Для острого  $\gamma$ -облучения использовали установку "ИГУР" с цезиевым источником и мощностью дозы  $10^{-3}$  Гр/с. Исследования проводили после облучения в дозах 1 и 6 Гр. В опыт животных брали на 10, 30 и 90 сутки после радиационного воздействия.

В качестве объекта исследования использовали кольцевые сегменты нисходящей части грудной аорты крыс с интактным и механически удаленным эндотелием. После предварительного сокращения сосудистых сегментов норадреналином (НА,  $5 \times 10^{-7}$  М) определяли дилататорные реакции сегментов на агонист М-холинорецепторов карбахолин (КХ,  $10^{-7}$ - $10^{-4}$  М), действие которого опосредуется эндотелиальными клетками и непосредственно оксидом азота (NO). Величину вызванного КХ расслабления выражали в процентах от величины сокращения сегментов на действие НА. Сравнивая сокращения интактных и дезэндотелизированных препаратов, рассчитывали величину ингибирующего влияния на эндотелии как разность силы сокращения дезэндотелизированного и интактного сегментов, отнесенную к величине сокращения дезэндотелизированного препарата (%). Статистическую обработку полученных результатов проводили на ПЭВМ, используя t-критерий Стьюдента.

### **Результаты и их обсуждение**

Эндотелий-зависимые дилататорные реакции сосудов после острого  $\gamma$ -облучения в дозе 1 Гр увеличиваются. Достоверные изменения функционального ответа аорты на КХ наступали на 10-е сутки пострадиационного периода. Спустя месяц после облучения эндотелий-зависимые реакции на КХ не отличались от контрольных значений. Сублетальная доза острого  $\gamma$ -облучения (6 Гр) также вызывает схожие изменения эндотелий-зависимых дилататорных реакций сосудов на КХ, однако, в отличие от таковых после облучения в дозе 1,0 Гр, они более продолжительны и регистрируются в течение месяца.

Пролонгированное  $\gamma$ -облучение в дозе 1,0 Гр, напротив, приводит к снижению эндотелий-зависимых дилататорных реакций аорты. Индуцируемые радиацией изменения были наименьшими в начале пострадационного периода и возрастали с увеличением его длительности.

Пострадиационная динамика реактивности аорты при действии вазоконстриктора НА свидетельствует об усилении эндотелий-зависимых ингибирующих влияний на сократительные реакции ГМК сосудов после острого  $\gamma$ -облучения, и об их угнетении после пролонгированного. При этом необходимо подчеркнуть, что эффекты КХ в пострадационный период изменялись более сильно, чем ингибирующее влияние эндотелия при действии НА.

Таким образом, эффекты пролонгированного облучения на биомеханическую функцию сосудов имеют отличительные особенности, которые заключаются в противоположной направленности пострадационных изменений в сравнении с эффектами острого  $\gamma$ -облучения. После острого облучения как в сублетальных, так и в малых дозах, эндотелий-зависимое расслабление возрастает, а после пролонгированного  $\gamma$ -облучения, напротив - ослабевает. Очевидно, что направленность изменений эндотелий-зависимых реакций после облучения зависит от длительности облучения. Так как эти реакции определяются высвобождением из эндотелиоцитов радикала NO, мы предполагаем, что изменения эндотелий-зависимых реакций после облучения, прежде всего, зависят от степени активации свободнорадикальных процессов и роста внутриклеточной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$ .

Рост внутриклеточной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в пострадационный период [1] позволяет предположить, что после острого  $\gamma$ -облучения увеличивается активность конституциональной NO-синтазы, работающей по  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимому механизму. Именно в связи с увеличением внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ , наряду с угнетением сократительных реакций препаратов аорты с интактным эндотелием, за счет повышения эндотелий-зависимых ингибирующих влияний эндотелия, констрикторные эффекты НА на дезэндотелизованных сегментах, напротив, усиливаются.

К настоящему времени существуют две совершенно противоположные точки зрения о влиянии на синтез и механизм действия NO факторов, активирующих свободнорадикальные процессы в организме. С одной стороны, угнетение эндотелий-зависимых дилататорных и усиление констрикторных реакций изолированных сегментов аорты после  $\gamma$ -облучения определяется, по мнению ряда авторов, активацией свободнорадикальных процессов в облученном организме [2]. С другой стороны - имеются данные об усилении

синтеза NO, а, следовательно, и эндотелий-зависимых реакций на фоне возрастания активности свободнорадикального окисления при стрессе нерадиационной природы [3]. Таким образом, в настоящее время не представляется возможным дать единое заключение о влиянии свободнорадикальных процессов на синтез NO и его функциональную активность.

На наш взгляд эти данные не исключают, а скорее дополняют друг друга при интерпретации эффектов пролонгированного  $\gamma$ -облучения на эндотелий-зависимые реакции сегментов аорты. Пролонгированное  $\gamma$ -облучение животных проводилось в течение более чем 40 суток, и не исключено, что наступающее на начальных этапах радиационного воздействия усиление свободнорадикальных реакций и увеличение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  вызывало активацию NO-синтазы и усиление образования NO, что мы наблюдали после острого  $\gamma$ -облучения. Однако, к моменту окончания пролонгированного облучения, возможно, наступало истощение этой ферментативной системы, связанное, например, с десенситизацией гуанилатциклазы к действию NO. В пользу такой интерпретации выявленных эффектов свидетельствуют отдаленные эффекты острого облучения в широком диапазоне доз: спустя год после облучения отмечено угнетение эндотелий-зависимых реакций аорты при действии КХ.

Таким образом, эндотелиальный NO в пострadiационный период выполняет двоякую роль: с одной стороны, после острого и на начальных этапах пролонгированного  $\gamma$ -облучения NO в силу своих антиоксидантных свойств выполняет защитную функцию, заключающуюся во взаимодействии с радиационно-индуцированными радикалами и уменьшении их количества, а, с другой, — на фоне увеличения эндогенной концентрации NO после пролонгированного  $\gamma$ -облучения эта молекула выступает в качестве повреждающего агента, продукты метаболизма которой обладают исключительно высокой токсичностью и мутагенными свойствами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Милютин А.А., Войткун В.А., Лобанок Л.М. Влияние малых доз  $\gamma$ -излучения на структурно-функциональное состояние мембран гладкомышечных клеток аорты крыс //Радиобиология.-1990.-Т.30.-С.54-56.
2. Тишкин С.М., Тараненко В.М., Руднев М.И. и др. Активация свободнорадикальных процессов как фактор нарушения сократительной активности сосудистой стенки под действием ионизирующей радиации //Физиол.журн.-1993.-Т.39,№2-3.-С.23-29.
3. Солодков А.П., Божко А.П. Изменение тонуса коронарных сосудов в результате иммобилизационного стресса //Бюл. exper. биологии и медицины.-1994.- №9.-С.246-249.